



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

CENTRO HOSPITALAR
LISBOA NORTE, EPE



Trabalho Final de Mestrado Integrado em Medicina

Doença Poliquística Hepática

|Caso Clínico|

Joana Catarina Clemente Granadas, 12835

Orientador: Prof. Doutor Rui Tato Marinho

Diretor do Serviço: Prof. Doutor José Velosa

Clínica Universitária de Gastrenterologia
Hospital de Santa Maria
Centro Hospitalar Lisboa Norte

Ano letivo 2015/16

Índice

Resumo	4
Abreviaturas.....	5
Introdução	6
Discussão	10
Diagnóstico	10
Genética	11
Evolução	12
Sintomatologia	13
Complicações	15
Tratamento	16
Conclusão	18
Referências	20
Anexo	21

Resumo

A doença poliquística hepática é uma doença hereditária rara caracterizada pelo desenvolvimento de múltiplos quistos no fígado.

A maioria dos doentes é assintomática e não tem alterações específicas nos exames laboratoriais, pelo que os quistos hepáticos são muitas vezes um achado inesperado em métodos imagiológicos.

A prevalência e o tamanho dos quistos tende a aumentar com a idade e as mulheres apresentam um fenótipo mais grave, sugerindo forte componente hormonal.

Ainda que a função hepática se encontre mantida, os sintomas e complicações resultantes reduzem a qualidade de vida dos doentes e são uma considerável causa de mortalidade. Atualmente apenas o transplante hepático permite a cura.

Apresenta-se o caso de uma mulher de 51 anos com doença poliquística hepática e outras manifestações extra-renais no contexto de doença poliquística renal autossómica dominante grave.

Summary

Polycystic liver disease is a rare inherited disorder characterized by the development of multiple hepatic cysts.

Most patients are asymptomatic and have no specific changes in laboratory tests, then liver cysts are often an unexpected finding in imaging studies.

Cyst prevalence, size and volume tend to progressively increase with age and women have a more severe phenotype, suggesting a strong hormonal component.

Although liver function remains normal, the symptoms and complications reduce patient's quality of life and are an important cause of mortality. Currently only liver transplant leads to cure.

The presented case is of a 51-year-old female patient with polycystic liver disease and other extra-renal manifestations in the setting of severe autosomal dominant polycystic kidney disease.

Abreviaturas

DPH: doença poliquística hepática.

DPRAD: doença poliquística renal autossômica dominante.

DPHAD: doença poliquística hepática autossômica dominante.

DRC: doença renal crônica.

G: gestação.

P: parto.

AE: aborto espontâneo.

IVG: interrupção voluntária da gravidez.

TFGe: taxa de filtração glomerular estimada.

TC: tomografia computadorizada.

AVC: acidente vascular cerebral.

ECDs: exames complementares de diagnóstico.

AB: antibioterapia.

Introdução

A doença poliquística hepática (DPH) é uma doença hereditária rara de carácter dominante com incidência estimada de $< 0,01\%$. Manifesta-se pela presença de múltiplos quistos no fígado.¹

Foi descrita pela primeira vez por Bristowe em 1856 no contexto de doença poliquística renal autossómica dominante (DPRAD). Só em meados dos anos 80 do século XX foi sugerida a existência de doença poliquística hepática autossómica dominante (DPHAD).¹

Com uma prevalência de 2/10, a DPRAD caracteriza-se por múltiplos quistos renais e em 94% dos casos coexistem quistos hepáticos.^{2, 3}

A DPHAD tem uma prevalência de 1/100 000 e atinge apenas o fígado.^{2,3}

O número de casos de descoberta de quistos no fígado que não condicionam qualquer sintomatologia tem aumentado. O diagnóstico diferencial destas lesões é importante.⁴

A DPH mantém-se assintomática na maioria dos doentes e a longo prazo a DPHAD tem prognóstico mais favorável que a DPRAD.⁵

Os procedimentos que permitem reduzir o volume hepático são apenas parcialmente eficazes, apresentam elevada taxa de recidiva e acarretam morbilidade e mortalidade consideráveis.²

Atualmente não há nenhum fármaco aprovado para a DPH e o transplante hepático é o único tratamento que permite a cura.²

Caso Clínico

Doente de 51 anos, sexo feminino, caucasiana, gerente e cozinheira num restaurante, atualmente reformada por invalidez.

Seguida na consulta de Hepatologia do Hospital de Santa Maria, com controlo analítico e imagiológico regular, por DPH associada a DPRAD diagnosticadas há 19 anos. É ainda seguida na consulta de Nefrologia no Hospital de Santa Cruz. Progrediu recentemente para DRC terminal, encontrando-se a fazer hemodiálise.

Refere astenia e adinamia com cerca de um ano de evolução, que relaciona com a hemodiálise. Menciona que a DPRAD tem grande impacto na sua qualidade de vida. Nega anorexia, perda de peso, sensação de distensão abdominal, náuseas, vômitos, saciedade precoce, enfartamento pós-prandial, dispneia ou outros sintomas relacionados com o efeito de massa resultante do aumento das dimensões do fígado. Nega sintomatologia relacionada com outros órgãos ou sistemas.

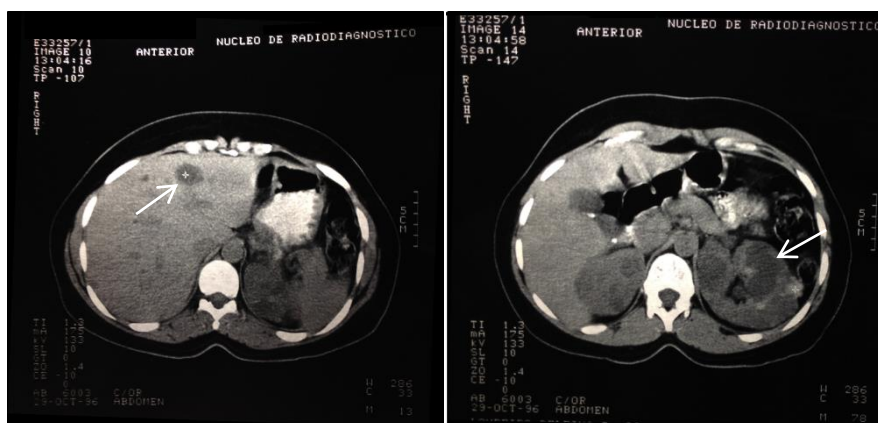


Figura 1 TC abdominal sem contraste de outubro de 1996 a revelar múltiplos quistos renais e hepáticos (o maior com 3 cm situado no lobo esquerdo do fígado).

Antecedentes pessoais relevantes: hipertensão arterial diagnosticada há 16 anos; excisão de quisto do colédoco tipo IB e hepaticojunostomia há 7 anos; infecção de quisto hepático há 6 anos; três episódios de colangite, o último há 5 anos; síndrome depressivo; doença renal crónica terminal em hemodiálise.

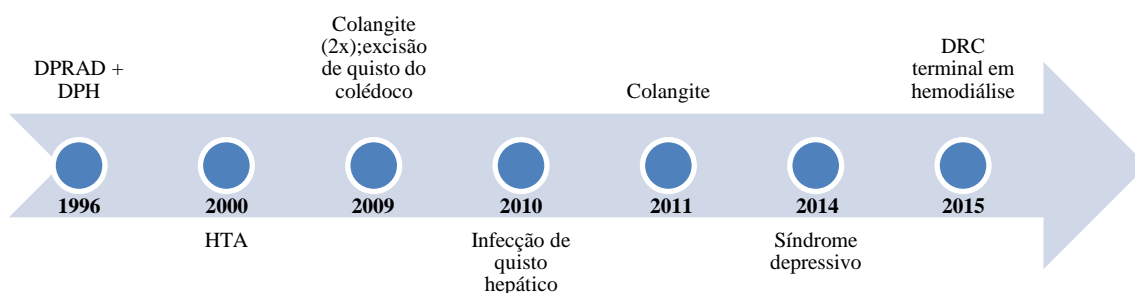


Figura 2 Cronologia dos antecedentes pessoais relevantes.

Antecedentes ginecológicos: menarca aos 11 anos. G4 P1 AE1 IVG2. Menopausa aos 50 anos. Nunca tomou contraceptivos orais e não faz terapêutica hormonal de substituição.

História familiar: dois dos seus quatro irmãos foram diagnosticados com DPRAD após rastreio ecográfico familiar. Um faleceu aos 44 anos por disseção da aorta, o outro foi submetido a transplante renal aos 57 anos. Não há conhecimento de qualquer outro membro da família afetado pela DPRAD. O pai faleceu aos 42 anos por AVC.

Medicação habitual: Alfacalcidol 0,25 µg; Bisoprolol 2,5 mg; Clonazepam 0,5 mg; Furosemida 40 mg; Nifedipina 30 mg; Omeprazol 40 mg; Sertralina 25 mg; Carbonato de Sevelâmero 800 mg; Trazodona 100 mg; Zolpidem 10 mg.

Ao exame objetivo apresenta bom estado geral e bom estado nutricional (IMC 26,1); abdómen globoso com panículo adiposo espesso que dificulta a palpação de massas ou organomegalias, doloroso à palpação do hipocôndrio e flanco direitos; sem edema dos membros inferiores.

Não existem alterações das provas de função hepática. A avaliação laboratorial de abril de 2016 revelou: AST 22 U/L, ALT 14 U/L, GGT 9 U/L, FA 130 U/L e bilirrubina total 0,60 mg/dL.

Quanto à função renal, verificou-se melhoria dos valores da creatinina desde o início da hemodiálise mas diminuição da taxa de filtração glomerular.

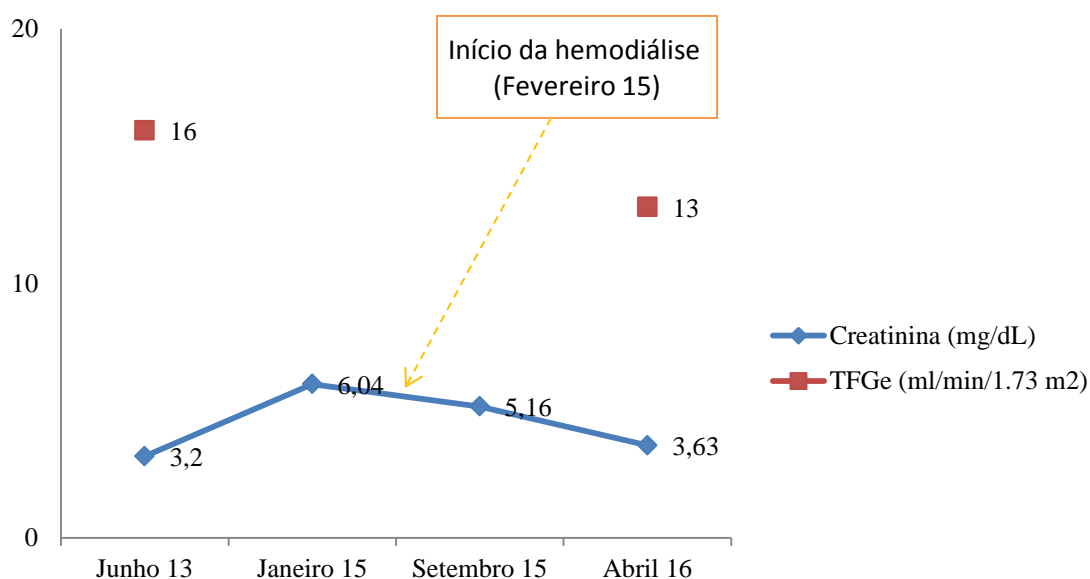


Figura 3 Evolução da função renal.

A TC abdominal de agosto de 2015 mostrou: “Fígado de dimensões aumentadas (eixo longitudinal de 180 mm), pela presença de múltiplos quistos dispersos por todos os segmentos, o maior com 35 mm no segmento 2. (...) No pâncreas observam-se formações quísticas: uma no processo uncinado (4 mm), duas no corpo (3 e 13 mm) e uma na cauda (2 mm). (...) Rins de dimensões aumentadas (eixo longitudinal: RD 150 mm e RE 160 mm), com parênquima substituído quase na sua totalidade por quistos, observando-se o maior à esquerda, terço superior, com 90 mm)”.

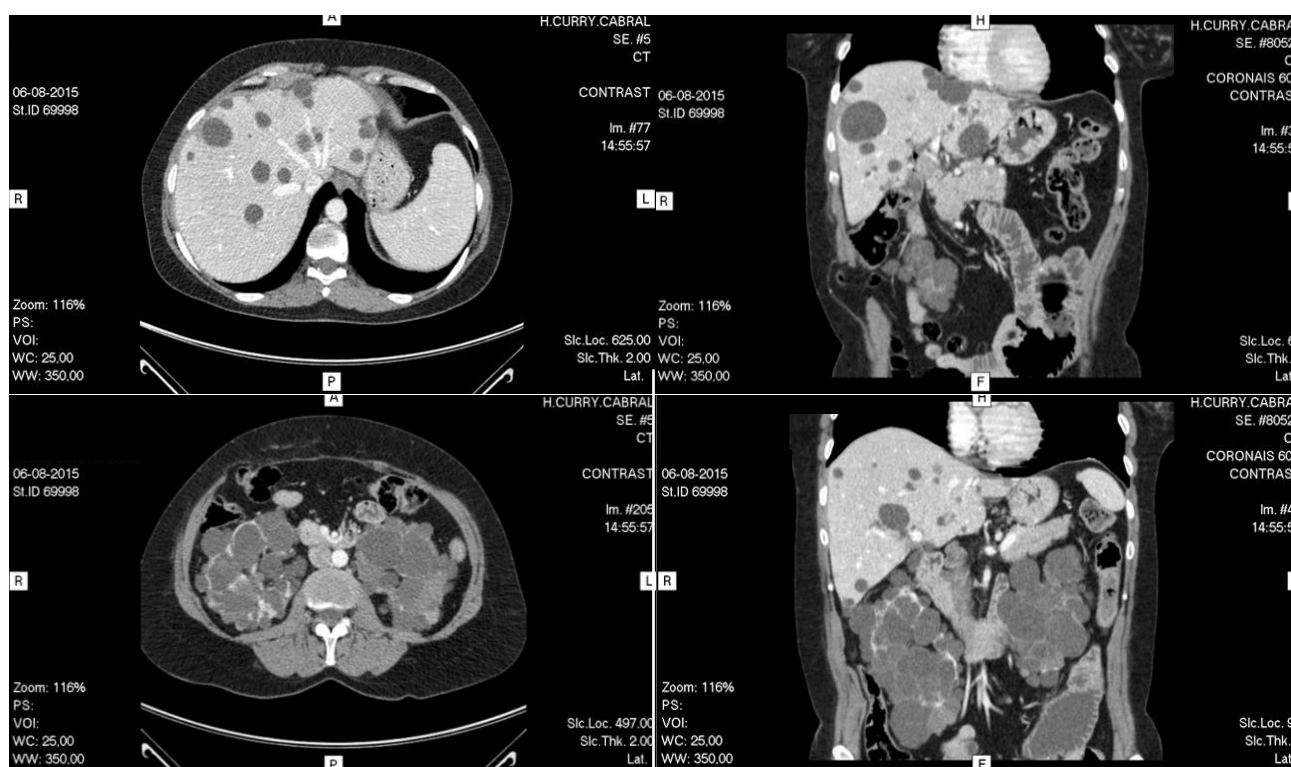


Figura 4 TC abdominal com contraste de agosto de 2015 a revelar múltiplos quistos hepáticos e renais.

O ecodoppler abdominal de abril de 2016 excluiu alterações da vascularização hepática.

Fez angiografia dos vasos cerebrais na sequência do aparecimento de cefaleias intensas de novo, que não revelou formações aneurismáticas.

Por referir queixas compatíveis com sintomatologia anginosa, fez angiografia coronária, carotídea e aortoilíaca em janeiro de 2016 que não mostrou alterações.

No presente encontra-se a aguardar transplante renal, tendo sido excluída a hipótese de transplante combinado de fígado e rim.

Discussão

Diagnóstico

Os quistos do fígado são um achado frequente em exames de imagem e constituem grande desafio diagnóstico.⁴

A DPH está associada a duas doenças genéticas distintas e foi definida arbitrariamente como a presença ≥ 20 quistos no fígado. O método preferido para o diagnóstico é a ecografia por ser precisa, pouco invasiva e ter baixo custo.⁴

Não existem critérios ecográficos uniformizados para o diagnóstico de DPHAD.⁴ Um grupo de autores propôs que a presença de qualquer quisto hepático num doente com < 40 anos e história familiar de DPHAD é suficiente para o diagnóstico. Nos doentes com > 40 anos foi estabelecido o limite ≥ 4 quistos.⁶

Um outro grupo de investigadores apresentou critérios mais simplificados, sugerindo a possibilidade de diagnóstico de DPHAD na presença de ≥ 4 quistos em doentes com história familiar positiva.⁴

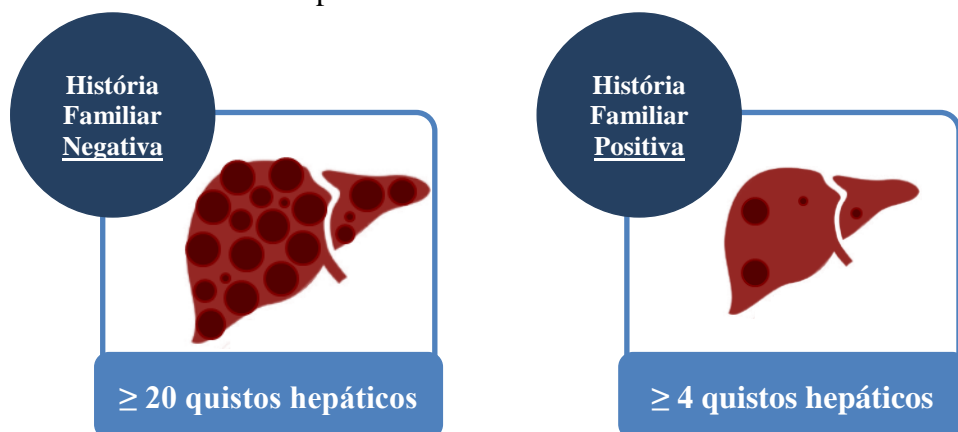


Figura 5 Critérios de Diagnóstico da DPHAD.⁴

Os doentes com DPRAD tendem a ser diagnosticados mais precocemente.⁶ Quando a história familiar é negativa, o rastreio de outros membros da família pode ajudar a revelar doentes assintomáticos.⁴

Neste caso, o relatório da TC de 1996 não discrimina o número de quistos renais. Ainda assim, as imagens mostram mais de 3 quistos renais bilaterais, o que aos 22 anos permitiria o diagnóstico da doença. A história familiar era na altura negativa, por isso este critério só se tornou aplicável após o diagnóstico dos irmãos. Se a história familiar se revelasse negativa, mesmo que se contassem > 10 quistos renais bilaterais seria necessário excluir outras causas renais ou extra-renais antes de poder fazer o diagnóstico.

Tabela 1 Critérios ecográficos de diagnóstico da DPRAD. (4)

História Familiar Positiva		História Familiar Negativa
≥ 15 e ≤ 39 anos	≥ 3 quistos renais unilaterais	> 10 quistos renais bilaterais <u>após exclusão de outras causas renais ou extra-renais</u>
≥ 40 e ≤ 59 anos	≥ 2 quistos renais bilaterais	
≥ 60 anos	≥ 4 quistos renais bilaterais	
A doença pode ser excluída se existirem menos de 2 quistos renais unilaterais em doentes com ≥ 40 anos de idade.		

A investigação da DPH deve fazer parte da avaliação inicial de todos os doentes com DPRAD.⁷

Nas situações em que não são preenchidos os critérios de DPHAD ou DPRAD, múltiplos quistos hepáticos correspondem mais frequentemente a múltiplos quistos simples. Porém, a vigilância ecográfica pode vir a permitir o diagnóstico de DPH mais tarde.⁴

Genética

A formação de quistos é provocada pela desregulação de vias de sinalização como cAMP e mTOR e envolve aumento da proliferação celular, interações anormais célula-matriz e alterações da secreção/absorção de fluido.²

Tabela 2 Comparação entre DPRAD e DPHAD quanto à prevalência e mutações genéticas.^{2, 3, 8}

DPRAD (Prevalência 2/10)			DPHAD (Prevalência 1/100 000)		
%	Gene	Proteína	%	Gene	Proteína
85-90%	PKD1	Policistina-1	15%	PRKCSH	Hepatocistina
			5%	SEC63	Sec63
10-15%	PKD2	Policistina-2		LRP5	
		80%	Desconhecido		

A doente do caso foi a única da sua família a apresentar manifestação hepática. Embora não haja relação conhecida entre o tipo de mutação genética e a probabilidade de ocorrência de quistos no fígado⁹, esta diferença pode ser explicada pela possível existência de mutações somáticas secundárias, que tornam a DPH uma doença molecular recessiva.²

Independentemente da mutação genética presente, a história natural da DPH é semelhante^{2,10,11} e os testes genéticos raramente são pedidos porque o seu resultado não afeta a decisão terapêutica.

Não é aconselhado em crianças assintomáticas.¹² Geralmente só é feito em familiares de doentes com DPRAD que pretendem ser dadores.⁴ Pode também ser considerado em casos de imagens atípicas ou não esclarecedoras, como doença claramente assimétrica e DRC sem aumento significativo do rim, e em doentes sem história familiar.¹⁰

Portanto, este poderia ter sido pedido apenas por inicialmente não se conhecer história familiar de DPRAD, mas a doente não chegou a fazê-lo.

Na DPHAD, em que nem todas as mutações estão identificadas, o teste tem utilidade muito limitada. (6) Em Portugal há dois centros que os disponibilizam.



Figura 6 Centros genéticos que realizam os testes para a DPH em Portugal.

Evolução

Comparando as imagens da TC de 1996 com as da TC de 2015, é notório o aumento do número e tamanho dos quistos hepáticos e do volume do fígado. De facto, a prevalência dos quistos hepáticos aumenta com a idade⁶, surgindo normalmente depois do início da puberdade e crescendo drasticamente durante o período fértil.⁹

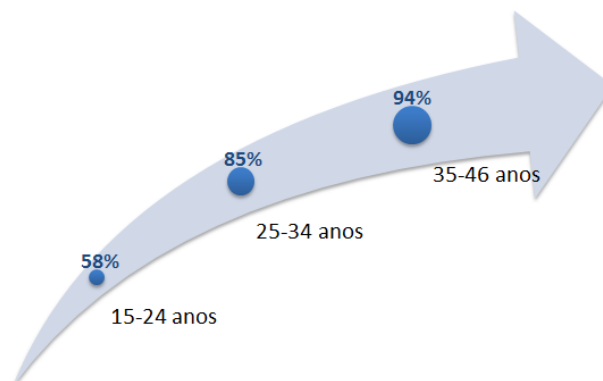


Figura 7 Prevalência dos quistos hepáticos em relação à idade.⁶

Apesar de aparentemente não existir diferença entre géneros no que respeita ao desenvolvimento ou não de quistos hepáticos, as mulheres apresentam fenótipo mais grave.^{2,5} Têm maiores volumes hepáticos, são mais novas aquando do diagnóstico e mais suscetíveis à progressão da doença.¹²

Suspeita-se da existência de um componente hormonal.^{6,12} As mulheres multíparas, as que fazem contraceptivos orais ou aquelas sob terapêutica hormonal de substituição, têm formas mais graves da doença.^{2,6,12} Não só os estrogénios mas também a progesterona, estimulam a proliferação dos colangiócitos.⁷

A principal causa de morbilidade dos doentes afetados pela DPRAD é a gravidade da doença renal e a perda de função renal.² Neste contexto, é de prever um prognóstico menos favorável para a doente.

Sintomatologia

A maioria dos doentes permanece assintomática. Apenas 2-5% desenvolvem sintomas como consequência do aumento progressivo do número e do volume dos quistos.¹¹ Contudo, o aumento recente da esperança média de vida e da sobrevivência dos doentes, devido à redução da mortalidade cardiovascular e à terapêutica renal de substituição, tem levado ao aumento da prevalência de doentes sintomáticos.¹³

Os fígados poliquísticos podem tornar-se até 10 vezes maiores do que o seu tamanho normal e comprimir órgãos abdominais e torácicos adjacentes.²

Os sintomas resultantes reduzem a qualidade de vida¹⁴ e não obstante a função hepática não estar alterada, a hepatomegália pode causar desnutrição grave e morte.²

O marcador tumoral CA 19-9 pode estar elevado em 45% dos casos devido à sua maior produção pelo epitélio biliar¹⁵, que não corresponde a aumento do risco de malignidade.²

Tabela 3 Consequências do aumento do volume do fígado.^{2,5,6,7,12,14,16}

Distensão abdominal	Edema dos membros inferiores
Dispneia	Hérnias
Saciedade precoce	Colangites
Enfartamento pós-prandial	Pneumonias recorrentes
Refluxo gastroesofágico	Ascite
Dor lombar	Varizes esofágicas
Perda de peso	Esplenomegália
Icterícia	Síndrome de Budd-Chiari

O estado nutricional da doente não tem sido afetado pela DPH e a função hepática mantém-se inalterada. Ainda assim contam-se múltiplos internamentos por colangites recorrentes e verifica-se deterioração significativa da sua qualidade de vida.

Além do mais, a DPRAD é uma doença multissistémica.¹²

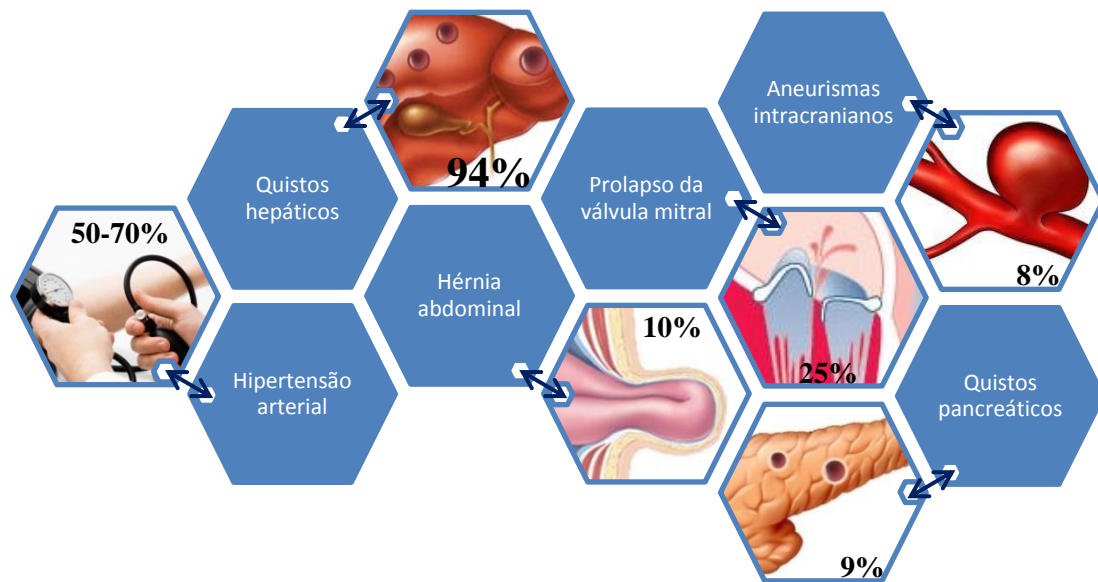


Figura 8 Manifestações extra-renais da DPRAD.³

É uma patologia que acarreta risco aumentado de manifestações cardiovasculares, devendo a avaliação dos fatores de risco ser feita cedo, especialmente nos doentes jovens.¹²

A hipertensão arterial é um dos primeiros sinais de envolvimento renal e relaciona-se com o aumento progressivo do volume dos rins e a perda de função renal. Não é claro se o início precoce de antihipertensores previne este declínio.¹²

Suspeita-se que o AVC que motivou a morte do pai numa idade tão jovem tenha sido na realidade uma manifestação fatal de DPRAD não diagnosticada. A morte do irmão também poderá ter sido consequência da DPRAD, havendo casos descritos de aneurismas e dissecções de grandes artérias, como a aorta ascendente, popliteias, coronárias e esplénicas.⁷

Na DPRAD as complicações cardiovasculares são responsáveis por 80% mais mortes que a DRC terminal.³

O rastreio sistemático de aneurismas intracranianos utilizando a Angiografia por Ressonância Magnética é recomendado em doentes adultos (≥ 30 anos), com história

familiar de AVC hemorrágico ou aneurismas intracranianos, que sofram de cefaleia grave e aguda ou em candidatos a transplante de fígado e/ou rim.²

Perante a sintomatologia e a situação clínica da doente, a exclusão destas manifestações foi de extrema relevância.

Na DPHAD o rastreio sistemático de aneurismas intracranianos não é recomendado.² Os defeitos das válvulas cardíacas não parecem ser mais prevalentes na DPHAD em comparação com a população saudável.¹⁷

Os quistos do colédoco, particularmente o tipo I, são extremamente raros na DPRAD.¹⁸ O tipo IB é definido como uma dilatação focal ou segmental do ducto biliar extrahepático e é uma lesão pré-maligna.¹⁹ É unanimemente aceite que estes quistos devem ser excisados.²⁰

Os quistos pancreáticos não têm originado qualquer sintomatologia, o que está de acordo com a literatura. Raramente, a compressão do cóstico pode originar pancreatite crónica.⁷

Complicações

Estima-se que cerca de metade dos doentes com DPH avançada desenvolvem complicações e estas parecem ser mais frequentes na DPRAD do que na DPHAD.¹² Alterações laboratoriais como o aumento da fosfatase alcalina, bilirrubina total e GGT, são sugestivas.⁹

Tabela 4 Resumo das complicações dos quistos hepáticos.^{6,7,9,12,16,21}

	Sintomas/ Sinais	ECDs	Tratamento
Infeção	<ul style="list-style-type: none"> Febre Arrepios Dor no hipocôndrio direito Mal-estar geral Desconforto abdominal 	<ul style="list-style-type: none"> Leucocitose HC positiva Alterações imagiológicas (espessamento e irregularidades da parede do quisto; quisto hiperdenso com níveis de ar-líquido) FDG-PET 	<p>Quisto com < 5 cm:</p> <ul style="list-style-type: none"> AB empírica durante pelo menos 4 semanas (agentes lipossolúveis: fluoroquinolonas; Trimetoprim/Sulfametoxazol) <p>Quisto com > 5 cm/persistência de febre após 1-2 semanas de AB:</p> <ul style="list-style-type: none"> drenagem percutânea/cirúrgica
Hemorragia	<ul style="list-style-type: none"> Dor aguda no hipocôndrio direito Vómitos 	<ul style="list-style-type: none"> Ecografia (alto valor de atenuação, depósitos de fibrina agregada, septos internos nos hematomas) RM (presença de sinal hiperintenso) 	<p>Habitualmente resolve de forma espontânea</p>
Rotura	<ul style="list-style-type: none"> Dor abdominal aguda Complicações hemodinâmicas 	<ul style="list-style-type: none"> Disrupção da parede do quisto na TC 	<p>Hemorragia ou derrame de fluido intraperitoneal persistente: cirurgia para controlo da hemostase</p> <p>Dor: auto-limitada; medidas de suporte (analgesia e repouso)</p>

Embora rara, a infecção de quisto hepático tem uma taxa de mortalidade de 2%.¹⁶ Nesta situação, após o cumprimento da antibioterapia e.v. a doente apresentou melhoria clínica e analítica, sem recorrência.

Em relatórios de exames imagiológicos consta igualmente a descrição de imagens compatíveis com hemorragia intraquística, que todavia não tem causado qualquer sintomatologia.

Neste momento as complicações que vier a desenvolver poderão ser mais problemáticas, visto que os doentes submetidos a hemodiálise têm maior risco de complicações graves.²²

Tratamento

O principal objetivo do tratamento é a redução do volume do fígado sem comprometimento da função hepática e o alívio dos sintomas a longo prazo.¹

A escolha do procedimento depende do número, tamanho e localização dos quistos e da experiência da equipa.⁶

A DPH foi classificada por Gigot em 3 tipos:²³



Figura 9 Tratamento segundo a classificação de Gigot.²³

Na atualidade contamos com novas alternativas menos invasivas.

Tabela 5 Opções de intervenções atuais e respetivas indicações.^{6,9}

Aspiração-escleroterapia	Quisto dominante (>5 cm) claramente responsável pelos sintomas
Fenestração	Reduzido número de quistos superficiais de grandes dimensões
Embolização seletiva das artérias hepáticas	Maus candidatos a cirurgia e com regiões hepáticas em que não se distingue parênquima normal
Stents das veias hepáticas ou da veia cava inferior obstruídas	Sintomas relacionados com compressão, como ascite refratária e edema dos membros inferiores
Ressecção hepática	Inúmeros quistos de pequenas a médias dimensões, em que o parênquima de pelo menos dois segmentos hepáticos contíguos é normal e com drenagem venosa adequada

Deve-se considerar cada caso individualmente e antecipar a estratégia terapêutica, pois estas intervenções apresentam morbidade e mortalidade significativas.⁹ Isto tem particular importância na eletividade para transplante hepático, dado que algumas técnicas, como a resseção hepática, podem originar distorção da vasculatura intra-hepática e da árvore biliar e aderências.²

A única indicação para se proceder à redução do volume dos quistos é a existência de sintomas que realmente se relacionam com o fígado poliquístico.⁴

Tabela 6 Comparação entre o transplante hepático isolado e o transplante combinado de fígado e rim.^{2,5,6}

	Indicações	Limitações	Sobrevida a 5 anos
Transplante Hepático	<ul style="list-style-type: none"> • Colangites recorrentes • Desnutrição • Hemorragia digestiva alta • Qualidade de vida muito diminuída • Não elegível para nenhum outro tratamento 	<ul style="list-style-type: none"> • Escassez de órgãos • Riscos perioperatórios • Imunossupressão ad aeternum 	77 %
Transplante Combinado	<ul style="list-style-type: none"> • DRC a fazer diálise • Síndrome hépato-renal a fazer diálise há + 6 sem • TFG < 30 ml/min no contexto de DRC terminal 		90%

No presente a doente beneficiaria do transplante combinado, porque seria a única estratégia terapêutica que permitiria a cura da DPH. No entanto, os vários exames que realizou não mostraram complicações graves e essa hipótese foi excluída.

Enquanto na DPRAD a DRC terminal é muito frequente, a insuficiência hepática é uma condição rara na DPH. Por esse motivo e devido à escassez de órgãos, o transplante apenas está indicado em casos graves.⁵

Se após o transplante renal a doença hepática evoluir, pela ausência de alterações da função renal haverá maior dificuldade de acesso ao transplante hepático. Por outro lado, o transplante hepático isolado tem piores resultados em comparação com o transplante combinado renal e hepático, o que parece ser uma consequência do estadio mais avançado em que são submetidos a transplante, com pior estado nutricional, atrofia muscular, complicações infecciosas e hipertensão portal.²³

Apesar destes dados, constata-se que no Centro BilioPancreático e de Transplantação do Hospital Curry Cabral a percentagem de transplantes combinados é muito reduzida comparativamente à de transplantes hepáticos isolados.

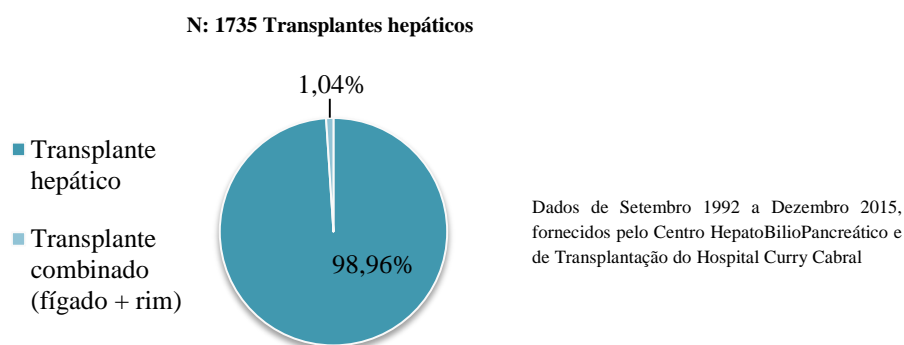


Figura 10 Transplantes realizados no Centro HepatoBilioPancreático e de Transplantação do Hospital Curry Cabral.

Atualmente não existem fármacos disponíveis para o tratamento da DPH.

Os análogos da somatostatina, ocreotido e lanreotida, foram considerados potenciais terapêuticas médicas.⁴ No entanto, os seus benefícios são modestos.⁸ Vários estudos sugerem que o volume dos quistos hepáticos volta a aumentar quando são suspensos.^{7,9} Podem surgir efeitos adversos, como diarreia, náuseas, hiperglicemia e coledocolitíase. Até agora não foram aprovados pelas agências reguladoras para o tratamento da DPH. Só podem ser utilizados no contexto de investigação clínica e o uso *off-label* está contemplado em casos gravemente sintomáticos, devendo o volume do fígado ser vigiado através de TC ou RM para comprovar a eficácia.⁷

Os inibidores do mTOR, sirolimus e everolimus, não corresponderam às expectativas e a sua utilização na prática clínica não se encontra recomendada.⁸

Estão a ser avaliadas outras substâncias em estudos pré-clínicos. A descoberta de novos genes que estão mutados nesta doença pode permitir utilizar outras vias de sinalização como alvos terapêuticos.⁸

Conclusão

Trata-se de uma doente com DPH enquadrada numa DPRAD grave, que apresenta manifestações extra-renais diversas, algumas das quais pouco frequentes. Tem tido múltiplas complicações da DPH, que motivaram internamentos e procedimentos invasivos. As comorbilidades, as reduzidas perspetivas de tratamento e a ansiedade associada à espera do transplante renal têm tido enorme impacto na sua qualidade de vida, o que culminou no desenvolvimento de síndrome depressivo.

Agradecimentos

Gostaria de agradecer profundamente ao Professor Doutor Rui Tato Marinho por ter aceite ser meu orientador e por toda a sua disponibilidade, atenção e orientação.

À Dr.^a Ana Morbey, por toda a simpatia, amabilidade e colaboração.

À Dr.^a Joana Nunes, por toda a ajuda.

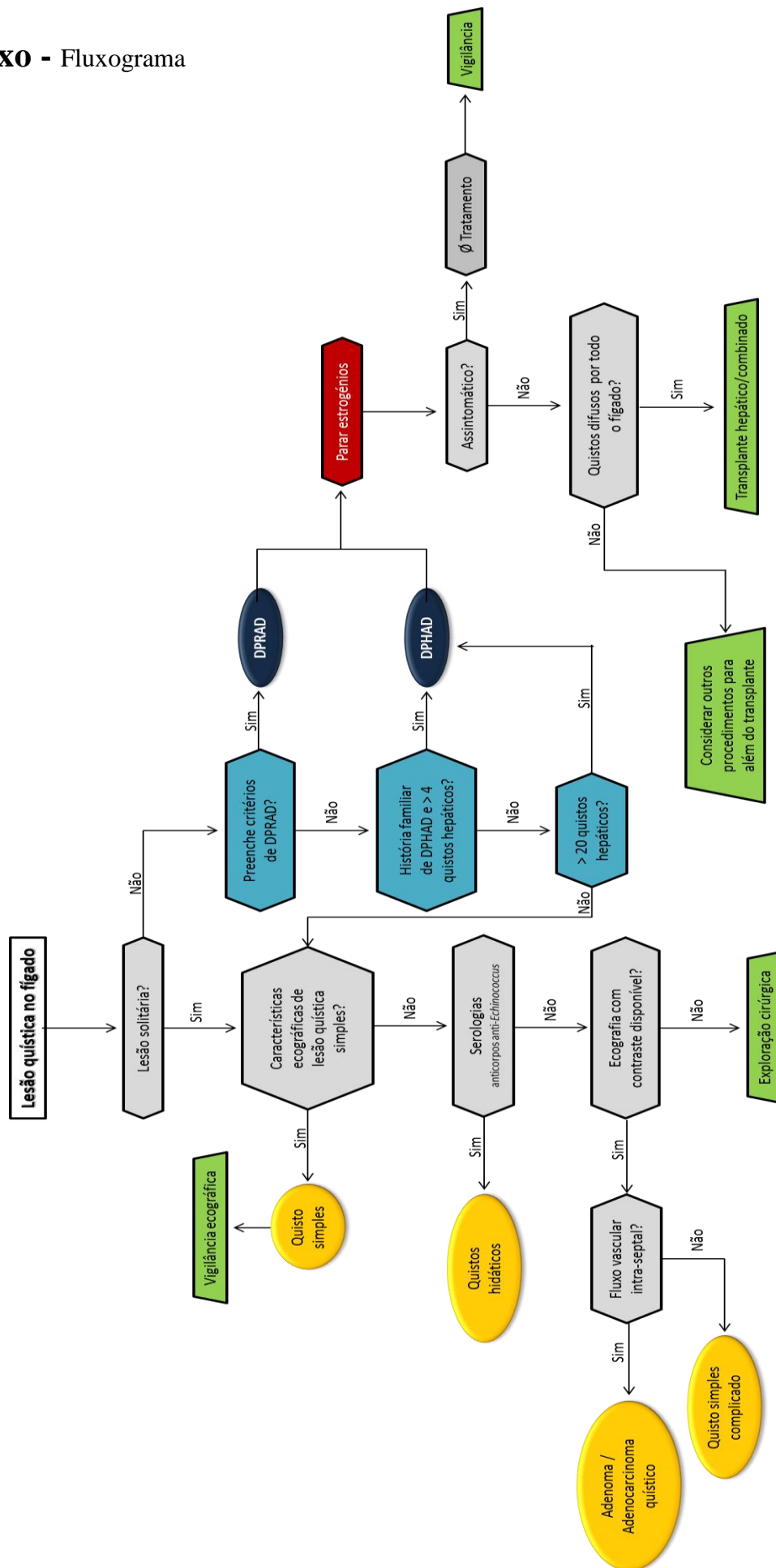
O meu agradecimento muito especial à doente, que prontamente concordou em colaborar e partilhar comigo toda a sua história.

Por fim, mas não menos importante, o meu agradecimento à minha família e ao meu namorado pelo apoio incondicional.

Referências

- 1 Russell, R. T., Pinson, C. W. (2007) Surgical Management of polycystic liver disease. *World J Gastroenterol* 13: 5052-5059.
- 2 Temmerman, F., Missiaen, L., Bammens, B. *et al.* (2011) Systematic review: the pathophysiology and management of polycystic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 34: 702-713.
- 3 Akoh, J. (2015) Current Management of autosomal dominant polycystic kidney disease. *World J Nephrol* 4: 468-479.
- 4 Latinga, M. A., Gevers, T., Drenth, J. (2013) Evaluation of hepatic cystic lesions. *World J Gastroenterol* 19: 3543-3554.
- 5 Coquillard, C., Berger, J., Daily, M., *et al.* (2016) Combined liver–kidney transplantation for polycystic liver and kidney disease: analysis from the United Network for Organ Sharing dataset. *Liver Int.* doi: 10.1111/liv.13041.
- 6 Qian, W. (2010) Isolated Polycystic Liver Disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 17: 181-189.
- 7 Chapman, A. B., Devuyst, O., Eckardt, K.U., *et al.* (2015) Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (ADPKD): Report from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference - Supplemental Appendix. *Kidney Int* 88: 17-27.
- 8 Perugorria, M. J., Masyuk, T. V., Marin, J. J. *et al.* (2014) Polycystic liver diseases: advanced insights into the molecular mechanisms. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 11: 750-761.
- 9 Savige, J., Mallett, A., Tunnicliffe, D. J., Rangan, G. K. (2015) Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease Guideline: Management of Polycystic Liver Disease. *Semin Nephrol* 35: 618-622.
- 10 D' Agnolo, H., Drenth, J. (2015) Risk factors for progressive polycystic liver disease: where do we stand. *Nephrol Dial Transplant* 0: 1-3.
- 11 Temmerman, F., Dobbels, F., Ho, T. A. *et al.* (2014) Development and validation of a polycystic liver disease complaint-specific assessment (POLCA). *J Hepatol* 61: 1143-1150.
- 12 Cnossen, W. R., Drenth, J. PH. (2014) Polycystic liver disease: an overview of pathogenesis, clinical manifestations and management. *Orphanet J Rare Dis* 9: 69.
- 13 Hogan, M. C., Abebe, K., Torres, V. E., *et al.* (2015) Liver Involvement in Early Autosomal-Dominant Polycystic Kidney Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 13: 155-164.
- 14 Hoevenaren, I. A., Wester, R., Schrier, R. W. *et al.* (2008) Polycystic liver: clinical characteristics of patients with isolated polycystic liver disease compared with patients with polycystic liver and autosomal dominant polycystic kidney disease. *Liver Int* 28: 264–270.
- 15 Leão, R. N., Salustio, R., Ribeiro, J. V. (2014) Polycystic liver disease. *BMJ Case Rep.* doi: 10.1136/bcr-2013-202003.
- 16 Kim, H., Park, H.C., Ryu, H., *et al.* (2015) Clinical Correlates of Mass Effect in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *PLoS One* 10: e0144526. doi:10.1371/journal.pone.0144526.
- 17 Gevers, T. J. G., Gevers, T. J. G., de Koning, D. B., van Dijk, A. P., Drenth, J. P. H. (2012) Low prevalence of cardiac valve abnormalities in patients with autosomal dominant polycystic liver disease. *Liver Int* 32: 690–692.
- 18 Hasegawa, T., Kim, M., Kitayama, Y., Kitamura, K., Hiranaka, T. (1999). Choledochal Cyst Associated With Polycystic Kidney Disease: Report of a Case. *HPB Surg.* 11: 185–190.
- 19 Singham, J., Yoshida, E. M., Scudamore, C. H. (2009). Choledochal cysts: Part 1 of 3: Classification and pathogenesis. *Can J Surg* 52: 434–440.
- 20 Singham, J., Yoshida, E. M., Scudamore, C. H. (2010). Choledochal cysts: Part 3 of 3: Management. *Can J Surg* 53: 51–56.
- 21 Suwabe, T., Araoka, H., Ubara, Y., *et al.* (2015) Cyst infection in autosomal dominant polycystic kidney disease: causative microorganisms and susceptibility to lipid-soluble antibiotics. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 34: 1369-1379.
- 22 Arrazola, L., Moonka, D., Gish, R. G., Everson, G. T. (2006), Model for end-stage liver disease (MELD) exception for polycystic liver disease. *Liver Transpl* 12: S110–S111.
- 23 Gringeri, E., D'Amico, F.E., Bassi, D. *et al.* (2012) Liver Transplantation for Massive Hepatomegaly Due to Polycystic Liver Disease: An Extreme Case. *Transplant Proc* 44: 2038-2040.

Anexo - Fluxograma



Adaptado de:

Latinga, M. A., Gevers, T., Drenth, J. (2013) Evaluation of hepatic cystic lesions. *World J Gastroenterol* 19; 3543-3554.
 Temmerman, F., Missiaen, L., Bammens, B., Laleman, W., Cassiman, D., Verslype, C., van Pelt, J. and Nevens, F. (2011) Systematic review: the pathophysiology and management of polycystic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 34: 702-713.